

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mictonorm 15 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 15 mg propiveríniumchloridu, čo zodpovedá 13,64 mg propiverínu.

Pomocné látky so známym účinkom: Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100,7 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Opis lieku: biela okrúhla bikonvexná filmom obalená tableta

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba močovej inkontinencie a/alebo zvýšenej frekvencie a nutkania k močeniu u pacientov so syndrómom hyperaktívneho močového mechúra alebo neurogennou hyperaktivitou detruzoru v dôsledku poranenia miechy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Filmom obalená tableta pre perorálne podanie.

Odporúčané denné dávky:

Dospelí:

Odporúčaná štandardná dávka je 1 filmom obalená tableta (= 15 mg propiveríniumchloridu) dvakrát denne; môže sa zvýšiť na trikrát denne. Niektorí pacienti môžu reagovať už na dávku 15 mg/deň. Pri neurogénnej hyperaktivite detruzoru sa odporúča 1 filmom obalená tableta trikrát denne. Maximálna odporúčaná denná dávka propiveríniumchloridu je 45 mg.

Pediatrická populácia:

Pre nedostatok údajov sa Mictonorm nemá podávať deťom.

Starší pacienti:

Pre starších pacientov nie je vymedzený špeciálny režim dávkovania (pozri časť 5.2).

Zvýšená opatrnosť a starostlivá lekárska kontrola je nutná kvôli nežiaducim účinkom u pacientov s niektorým z nasledujúcich ochorení (pozri časti 4.4, 4.5):

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek:

U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je nutná zmena dávkovania; títo pacienti však majú byť liečení so zvýšenou opatrnosťou. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je maximálna denná dávka 30 mg.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene:

U pacientov s ľahkou poruchou funkcie pečene nie je nutná zmena dávkovania; títo pacienti však majú byť liečení so zvýšenou opatrnosťou. Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by skúmali užívanie propiverínu pacientmi so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene. Preto je liečba propiverínom u týchto pacientov kontraindikovaná.

Potrava s vysokým obsahom tuku zvyšuje biologickú dostupnosť propiverínu. Preto sa má propiverín užívať pred jedlom. To je dôležité najmä v prípade pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti, ktorí majú jednu z nasledovných chorôb:

- obštrukcia čreva
- významný stupeň obštrukcie odtoku moču z močového mechúra, keď možno očakávať retenciu moču
- myasthenia gravis
- intestinálna atónia
- ťažká ulcerózna kolitída
- toxický megakolón
- nekontrolovaný glaukóm s uzavretým uhlom
- stredná alebo ťažká porucha funkcie pečene
- tachyarytmia

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek sa má užívať s opatrnosťou u pacientov, ktorí trpia na tieto ochorenia:

- autonómna neuropatia,
- porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.2),
- porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Po podaní lieku sa môžu zhoršiť symptómy týchto chorôb:

- ťažké kongestívne zlyhanie srdca (NYHA IV)
- hypertrofia prostaty
- hiátová hernia s refluxnou ezofagitídou
- srdcová arytmia
- tachykardia

Propiverín, rovnako ako iné anticholinergiká, vyvoláva mydriázu. Preto sa môže u jednotlivcov s predispozíciou úzkych uhlov prednej očnej komory zvýšiť riziko vyvolania akútneho glaukómu s uzavretým uhlom. Bolo zaznamenané, že lieky z tejto skupiny, vrátane propiverínu, môžu vyvolať alebo urýchliť vznik glaukómu s uzavretým uhlom.

Pred začiatkom liečby sa má vylúčiť polakizúria a noktúria, vyvolané ochorením obličiek alebo kongestívnym srdcovým zlyhaním, ako aj organické choroby močového mechúra (napr. infekcie močových ciest, malígný nádor).

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými poruchami intolerancie galaktózy, lapónskeho deficitu laktázy alebo malabsorpciou glukózy a galaktózy by nemali užívať tento liek.

Kvôli vysokému obsahu účinnej látky sa Mictionorm 15 mg filmom obalené tablety nemá podávať deťom mladším ako 12 rokov a dospelým s telesnou hmotnosťou nižšou ako 35 kg.

4.5 Liekové a iné interakcie

- Zvýšenie účinkov pri súbežnom podávaní s tricyklickými antidepresívami (napr. imipramín), trankvilizérmi (napr. benzodiazepíny), anticholinergikami (podávaných systémovo), amantadínu, neuroleptík (napr. fenotiazínov) a agonistov beta-adrenoceptorov (beta-sympatomimetík).
- Zníženie účinkov pri súbežnom podávaní cholinergík.
- Pokles krvného tlaku u pacientov liečených izoniazidom.
- Účinok prokinetík ako metoklopramid sa môže znížiť.
- Sú možné farmakokinetické interakcie s inými prípravkami metabolizovanými cytochrómom P450 3A4 (CYP 3A4). Neočakáva sa však výrazný nárast ich plazmatickej koncentrácie, nakoľko účinky propiverínu sú v porovnaní s klasickými inhibítormi enzýmov (napr. ketokonazol alebo grapefruitový džús) malé. Propiverín sa môže považovať za slabý inhibítor CYP 3A4. Farmakokinetické štúdie na pacientoch, ktorí súčasne dostávali silné inhibítory CYP 3A4, ako sú azolové antimykotiká (napr. ketokonazol a itraconazol) alebo makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín, klaritromycín), neboli vykonané.
- Pacienti, ktorí sú súčasne liečení silnými inhibítormi enzýmu CYP 3A4 a tiamazolom: Pacientom, ktorí sú liečení silnými inhibítormi monooxygenázy obsahujúcej flavín (FMO), napr. tiamazol, v kombinácii so silnými inhibítormi CYP 3A4/5, sa má liečba začať dávkou 15 mg/deň. Potom sa môže dávka individuálne vytitrovať na vyššiu dávku. Je však nutná opatrnosť a lekári musia sledovať týchto pacientov kvôli nežiaducim účinkom (pozri časti 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o podávaní propiverínu gravidným ženám. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Mictionorm 15 mg filmom obalené tablety sa počas tehotenstva neodporúča podávať.

Dojčenie

Nie je známe, či sa propiverín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie propiverínu alebo metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko pre novorodencov a dojčatá sa nedá vylúčiť.

Je treba rozhodnúť, či sa preruší dojčenie alebo sa preruší/vylúči liečba propiverínom, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o účinkoch propiverínu na plodnosť.

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli vykonané žiadne štúdie na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Propiverín môže vyvolať malátnosť a rozmazané videnie. To môže zhoršiť schopnosť pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú mentálnu bdelosť, ako je vedenie motorového vozidla alebo iných strojov, alebo vykonávať inú nebezpečnú prácu.

Sedatíva môžu zvýšiť malátnosť spôsobenú propiverínom.

4.8 Nežiaduce účinky

V každej triede orgánových systémov sa nežiaduce účinky radia podľa frekvencie podľa nasledovnej konvencie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (z dostupných údajov)

Všetky vedľajšie účinky sú prechodné a ustúpia po znížení dávky alebo ukončení liečby najneskôr po 1 – 4 dňoch.

Poruchy imunitného systému

zriedkavé: hypersenzitivita

Psychické poruchy

veľmi zriedkavé: nepokoj, zmätenosť

neznáme: halucinácie

Poruchy nervového systému

časté: bolesti hlavy

menej časté: triaška, závrat, porucha chuti

neznáme: porucha reči

Poruchy oka

časté: poruchy akomodácia, zhoršenie zraku

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

zriedkavé: tachykardia

veľmi zriedkavé: palpitácie

Poruchy ciev

menej časté: znížený krvný tlak s ospalosťou, sčervenenie

Poruchy gastrointestinálneho traktu

veľmi časté: suchosť úst

časté: zápcha, bolesť brucha, porucha trávenia

menej časté: nevoľnosť/vracanie

Poruchy kože a podkožného tkaniva

menej časté: svrbenie

zriedkavé: vyrážka

Poruchy obličiek a močových ciest

menej časté: retencia moču, symptómy močového mechúra a močovej trubice

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

časté: únava

Počas dlhodobej liečby je potrebné sledovať pečeňové enzýmy, lebo v zriedkavých prípadoch môže dôjsť k vratným zmenám pečeňových enzýmov.

Hlásenie podozrení na vedľajšie reakcie

Hlásenie podozrení na vedľajšie reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy:

Predávkovanie propiverínom, ktorý je antagonistom muskarínových receptorov, môže vyústiť do vážnych anticholinergických účinkov charakterizovaných poruchami periférnej a centrálnej nervovej sústavy, ako sú:

- závažná suchosť úst
- bradykardia, ktorá môže viesť k tachykardii
- mydriáza a poruchy akomodácie
- retencia moču
- inhibícia intestinálnej motility
- nepokoj, zmätenosť, halucinácia, konfabulácia
- závrate, nevoľnosť, poruchy reči, svalová slabosť

Liečba:

- V prípade predávkovania propiverínom sa má pacient liečiť suspenziou aktívneho uhlia a veľkého množstva vody.
- Výplach žalúdka prichádza do úvahy len s ochrannou intubáciou, použitím naolejovanej tuby (kvôli suchosti slizníc) a ak sa vykoná do jednej hodiny po užití propiverínu. Vracanie sa nesmie vyvolať.
- Vynútená diuréza alebo hemodialýza nie sú účinné na zvýšenie renálnej eliminácie.
- V prípade závažných centrálnych anticholinergických účinkov (halucinácia, výrazná excitácia) možno použiť ako antidotum fyzostigmín.
- Kŕče alebo výrazná excitácia: liečba benzodiazepínmi.
- Dychová nedostatočnosť: liečba umelým dýchaním.
- Retencia moči: liečba katetrizáciou.
- Mydriáza: liečba očnými kvapkami pilokarpínu a/alebo zatemnením pacientovej izby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, liečivá na časté močenie a inkontinenciu

ATC kód: G04BD06

Mechanizmus účinku

Inhibícia transportu vápnika a modulácia vnútrobunkového vápnika v bunkách hladkého svalstva močového mechúra spôsobujúca muskulotropnú spazmolýzu.

Inhibícia eferentného spojenia *nervus pelvici* pod vplyvom anticholinergného pôsobenia.

Farmakodynamické účinky

Pri experimentoch na zvieratách propiveríniumchlorid vyvoláva od dávky závislé zníženie intravezikálneho tlaku a zvýšenie objemu močového mechúra.

Účinok je založený na farmakologických vlastnostiach propiverínu a jeho troch aktívnych urinárnych metabolitov, ako sa preukázalo na izolovaných prúžkoch detruzóra močového mechúra ľudského a zvieracieho pôvodu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Všeobecné vlastnosti účinnej látky

Propiverín sa takmer úplne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Podlieha značnému first pass metabolizmu. Účinky na bunky hladkého svalu močového mechúra sú spôsobené vlastnou liečivou látkou a tromi aktívnymi metabolitmi, ktoré sa rýchlo vylučujú do moču.

Absorpcia

Bioekvivalencia Mictonormu 15 mg filmom obalené tablety s referenčným liekom Mictonorm bola preukázaná vhodnou štúdiou biologickej dostupnosti.

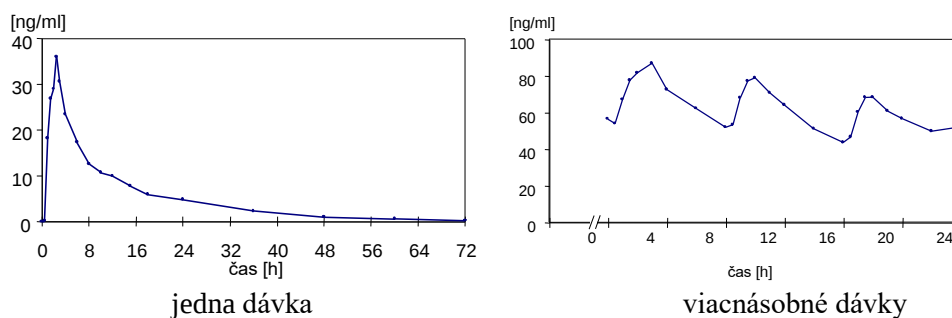
Po perorálnom podaní Mictonormu sa propiverín rýchlo absorbuje z gastrointestinálneho traktu a maximálnu koncentráciu v plazme dosahuje za 2,3 hodiny. Priemerná absolútna biologická dostupnosť Mictonormu je 40,5 % (aritmetická stredná hodnota pre $AUC_{0-\infty}$ (p.o.) / $AUC_{0-\infty}$ (i.v.)).

Príjem stravy zvyšuje biologickú dostupnosť propiverínu (priemerný nárast 1,3-násobný), ale významne neovplyvňuje maximálnu plazmatickú koncentráciu propiverínu alebo jeho hlavného metabolitu, N-oxid propiverínu. Tento rozdiel v biologickej dostupnosti pravdepodobne nie je klinicky významný, ale u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek je treba zvážiť úpravu dávky. Preto by sa propiverín mal užiť pred jedlom.

Distribúcia

Po opakovanom podávaní Mictonormu trikrát denne sa rovnovážny stav dosiahne po štyroch až piatich dňoch pri vyššej koncentrácii než po aplikácii jednej dávky ($C_{priemer} = 61$ ng/ml). Distribučný objem bol meraný u 21 zdravých dobrovoľníkov po intravenózne aplikácii propiveríniumchloridu a pohyboval sa v rozpätí od 125 do 473 l (priemer 279 l), čo ukazuje, že veľké množstvo dostupného propiverínu sa distribuuje do periférnych kompartmentov. Väzba na bielkoviny plazmy je 90 – 95 % pre východiskovú látku a asi 60 % pre hlavný metabolit.

Koncentrácia propiverínu v plazme u 16 zdravých dobrovoľníkov po jednej a opakovaných dávkach Mictonormu (trikrát denne po dobu 6 dní):



Charakteristiky rovnovážneho stavu propiverínu po viacnásobnom podávaní Mictonormu 16 zdravým dobrovoľníkom (trikrát denne po dobu 6 dní):

interval dávky [h]	AUC _{0-τ} [ng·h/ml]	CV [%]	PTF [%]	CV [%]	C _{priemer} [ng/ml]	CV [%]
0 – 8	515	35	57	16	64	36
8 – 16	460	33	70	25	57	33
16 – 24	421	36	52	39	52	36
CV: coefficient of variation (variačný koeficient)						
PTF: peak-through fluctuation (kolísanie medzi vrcholovou a minimálnou hladinou)						

Biotransformácia

Propiverín je extenzívne metabolizovaný črevnými a pečevnými enzýmami. Primárna metabolická cesta zahŕňa oxidáciu piperidylu-N a je sprostredkovaná CYP 3A4 a flavínmonooxygenázou (FMO) 1 a 3. Dochádza k tvorbe omnoho menej aktívneho N-oxidu, ktorého koncentrácia v plazme značne

prevyšuje koncentráciu východiskovej látky. V moči boli zistené štyri metabolity; tri z nich sú farmakologicky aktívne a môžu prispieť k terapeutickému účinnosti Mictonormu.

In vitro bola pri koncentráciách prevyšujúcich terapeutické koncentrácie v plazme 10 – 100 krát (pozri časť 4.5) zistená slabá inhibícia CYP 3A4 a CYP 2D6.

Eliminácia

Po perorálnom podaní 30 mg ¹⁴C-propiveríniumchloridu zdravým dobrovoľníkom bolo v priebehu 12 dní vylúčené do moču 60 % rádioaktivity a 21 % sa vylúčilo stolicou. Menej než 1 % perorálnej dávky sa vylučuje do moču v nezmenenom stave. Priemerný celkový klírens po podaní jednej 30 mg dávky je 371 ml/min (191 – 870 ml/min). V troch štúdiách zahŕňajúcich celkom 37 zdravých dobrovoľníkov bol priemerný polčas eliminácie 14,1 hodiny, resp. 20,1 a 22,1 hodiny.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetické parametre propiverínu a N-oxidu propiverínu po perorálnom podaní 10 – 30 mg propiveríniumchloridu sú lineárne závislé od dávky. Pri rovnovážnom stave nie sú v porovnaní s podaním jednej dávky žiadne zmeny vo farmakokinetike.

Charakteristiky u pacientov

Porucha funkcie obličiek:

Závažná porucha funkcie obličiek nemení významne dispozíciu propiverínu a jeho hlavného metabolitu N-oxidu propiverínu, ako vyplýva zo štúdie s jednorázovou dávkou u 12 pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min. Upravovať dávku nie je potrebné, pokiaľ celková denná dávka propiveríniumchloridu neprekročí 30 mg (t. j. Mictonorm 15 mg filmom obalené tablety podávané dvakrát denne). V prípade, že sa má podávať vyššia dávka (t. j. 45 mg), odporúča sa starostlivá titrácia dávky vzhľadom na anticholinergné účinky ako ukazovatele znášanlivosti.

Porucha funkcie pečene:

U 12 pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (steatóza pečene) bola v porovnaní s 12 zdravými kontrolnými osobami podobná farmakokinetika rovnovážneho stavu. Pre závažné poruchy funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Vek:

Porovnanie minimálnych koncentrácií v plazme pri rovnovážnom stave (Mictonorm trikrát denne po dobu 28 dní) nevykazuje žiaden rozdiel medzi staršími pacientmi (60 – 85 rokov; priemer 68) a mladými zdravými osobami. Pomer východiskovej látky metabolitu zostáva u starších pacientov nezmenený, čo svedčí o tom, že metabolická konverzia propiverínu na jeho hlavný metabolit, N-oxid propiverínu, nezávisí od veku a nelimituje celkovú exkréciu.

Pacienti s glaukómom:

Vnútroočný tlak u pacientov s glaukómom s otvoreným uhlom a u pacientov s liečeným (sledovaným) glaukómom s uzavretým uhlom sa po podaní Mictonormu trikrát denne nezvyšuje, ako bolo preukázané dvomi placebom kontrolovanými štúdiami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dlhodobých štúdiách s perorálnym podávaním u dvoch druhov cicavcov boli hlavným účinkom spojeným s liečbou zmeny v pečeni (vrátane elevácie hepatických enzýmov). Tieto zmeny boli charakterizované hypertrofiou pečene a tukovou degeneráciou pečene. Táto tuková degenerácia bola po ukončení liečby reverzibilná.

V toxikologických štúdiách na potkanoch neboli pozorované žiadne účinky na fertilitu a reprodukčné správanie samcov a samíc.

V štúdiách na zvieratách sa pri perorálnom podávaní vysokých dávok gravidným samiciam objavila kostrová retardácia plodu.

Propiverín sa vylučoval do mlieka dojčiacich samíc.

Nenašli sa žiadne dôkazy o mutagenite. Štúdie na karcinogenitu vykonané na myšiach ukázali zvýšený výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov u samcov pri podávaní vysokých dávok. Štúdia na karcinogenicitu na potkanoch odhalila pri vysokých dávkach u samcov hepatocelulárne a obličkové adenómy, ako aj papilómy močového mechúra, kým u samíc došlo k zvýšeniu stromálnych polypov endometria. Všetky uvedené tumory boli považované za druhovo špecifické, a preto nie sú klinicky významné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

- monohydrát laktózy
- práškovaná celulóza
- stearan horečnatý

Obalová vrstva:

- hypromelóza
- mikrokryštalická celulóza
- kyselina stearová
- mastenec
- oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (PVC/PVDC/Al), krabička.

Balenia po 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112, 168, 252 a 300 filmom obalených tabliet, klinické balenia po 500 a 280 (10 x 28) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Herbacos Recordati s.r.o.
generála Svobody 335, Rosice
533 51 Pardubice
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

73/0029/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. január 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025

Licencia od spoločnosti APOGEPHA Arzneimittel GmbH